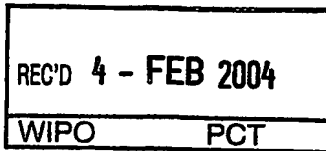


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 55 681.4

Anmeldetag: 28. November 2002

Anmelder/Inhaber: Morphochem AG Aktiengesellschaft für
kombinatorische Chemie, München/DE

Bezeichnung: Neue Makrocyclen zur Behandlung
von Krebserkrankungen

IPC: C 07 D 327/02

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

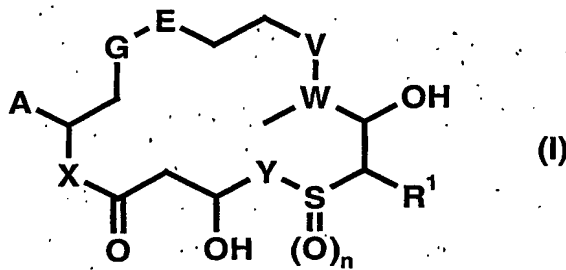
München, den 24. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Brosig



Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Makrocyclen der
5 allgemeinen Formel (I) sowie deren Verwendung, zur
Behandlung von Krebserkrankungen.





U ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

5 G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist,

10 n gleich 0 oder 2 ist,

R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,

V-W eine Gruppe der Formel CH₂CH oder CH=C ist,

15

X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR² ist, wobei R² ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

20

Y eine Gruppe der Formel CR³R⁴ ist, wobei R³ und R⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

25

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, n-Octyl-, Allyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

10 Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, 25 Methylcarboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxy- 30 alkylamid, Alkoxycarbonyl oder Alkoxycarbonyloxy.

Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe,

die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

5

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo- bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, Tetrahydrofuran-, Tetrahydrothiophen-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

10

15 Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

20

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

25

Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die

30

4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl-, Oxazolyl-,
Thiazolyl-, Thiophen- und Isochinoliny-Gruppe.

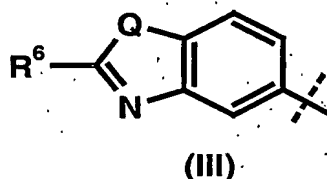
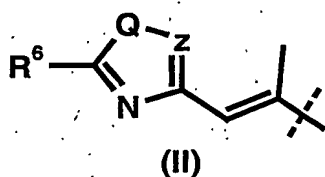
Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich
5 auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen
sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-,
Alkiny- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl-
und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die
Tetrahydroisochinoliny-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-
10 indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkiny-, Heteroalkyl,
Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl
und Heteroaralkyl sowie "gegebenenfalls substituiert"
15 beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere
Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-,
Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen er-
setzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf
Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-,
20 Alkiny-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-,
Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen
substituiert sind.

Verbindungen der Formel (I) können aufgrund ihrer
25 Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren
enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl
alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere,
als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des
weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle
30 cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen
Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A eine Gruppe der Formel $-C(CH_3)=CHR^5$ oder $-CH=CHR^5$ ist, wobei R^5 ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

- 5 Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



- 10 wobei Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR^7 ist, wobei R^7 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine C_1 - C_4 -Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R^6 eine Gruppe der Formel OR^8 oder NHR^8 , eine Alkyl-,
 15 Alkenyl, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe (bevorzugt eine Gruppe der Formel CH_2OR^8 oder CH_2NHR^8) ist, wobei R^8 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine C_1 - C_4 -Heteroalkylgruppe (bevorzugt ein Wasserstoffatom) ist.

- 20 Besonders bevorzugt ist z eine CH-Gruppe.

Wiederum bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.

- 25 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei R^6 eine Gruppe der Formel CH_3 , CH_2OH oder CH_2NH_2 ist.

Weiter bevorzugt ist R^2 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe (besonders bevorzugt ein Wasserstoffatom).

Des weiteren bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I) wobei X ein Sauerstoffatom ist.

Ausserdem ist R^1 bevorzugt eine Methyl oder eine Ethylgruppe; besonders bevorzugt eine Methylgruppe.

Wiederum bevorzugt ist Y eine Gruppe der Formel $C(CH_3)_2$.

Des weiteren bevorzugt ist U eine Gruppe der Formel $COOH$ oder ein Wasserstoffatom; besonders bevorzugt ist U ein Wasserstoffatom.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (I) sind Salze (oder Mischsalze) von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Tri-fluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumar-säure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (I) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (I) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als achirale Verbindungen, Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der vorliegenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sowie Gemische davon umfasst.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (I) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

5

Die Pro-Drugs (siehe z. B. R. B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Kapitel 8, S. 361ff), die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (I) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe.

15

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (I), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vor-

20

Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (I) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch

30

Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatine kapseln kann das therapeutisch

5 verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arznei-
mittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure

10 oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträ-
gerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann

15 man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittel-
trägerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum,

20 tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man kompri-
mierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können

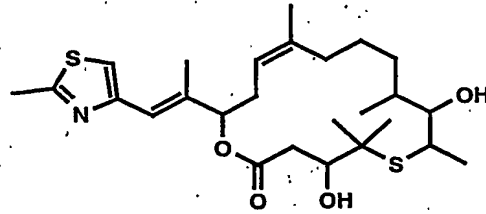
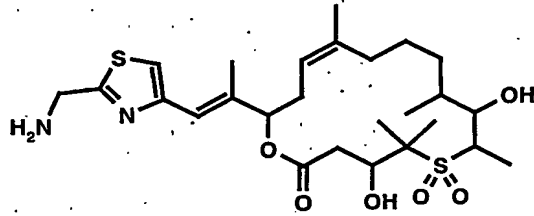
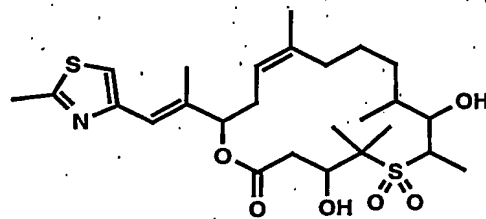
25 auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszu-
satzstoffe und Antioxidantien enthalten.

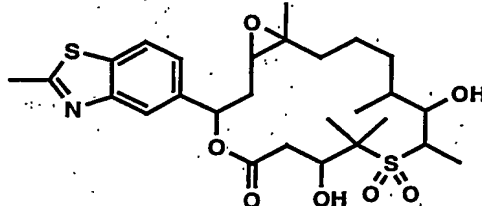
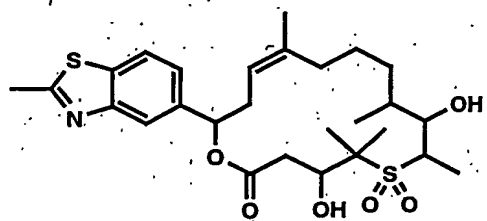
30 Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Be-
handlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

5



Beispiele

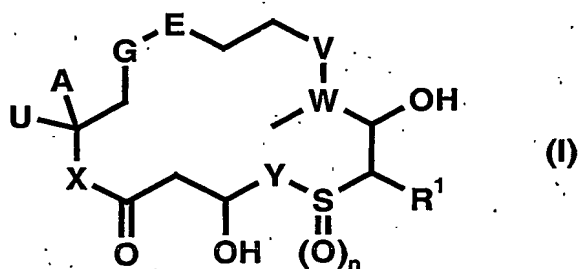




Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I):

5



worin

10 A ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

15 U ein Heteroalkyl-, ein Heterocycloalkyl-, ein Heteroalkylcycloalkyl-, ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist,

G-E aus folgenden Gruppen ausgewählt ist,



20 oder Teil eines gegebenenfalls substituierten Phenylrings ist,

n gleich 0 oder 2 ist,

25 R¹ eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine C₃-C₄-Cycloalkylgruppe ist,

V-W eine Gruppe der Formel CH_2CH oder $\text{CH}=\text{C}$ ist,

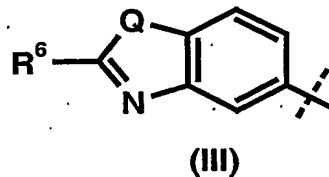
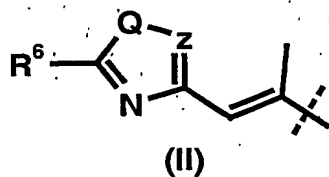
X ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR^2 ist, wobei R^2 ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aalkyl- oder ein Heteroaralkylrest ist und

Y eine Gruppe der Formel CR^3R^4 ist, wobei R^3 und R^4 unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder zusammen Teil einer Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Ringatomen sind,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A eine Gruppe der Formel $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHR}^5$ oder $-\text{CH}=\text{CHR}^5$ ist, wobei R^5 ein Heteroaryl- oder ein Heteroarylalkylrest ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die allgemeine Formel (II) oder (III) aufweist:



worin

Q ein Schwefelatom, ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe der Formel NR^7 ist, wobei R^7 ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe oder eine C_1 -

- C₄-Heteroalkylgruppe ist, z ein Stickstoffatom oder eine CH-Gruppe ist und R⁶ eine Gruppe der Formel OR⁸ oder NHR⁸, eine Alkyl-, Alkenyl, Alkynyl- oder eine Heteroalkylgruppe ist, wobei R⁸ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine C₁-C₄-Heteroalkylgruppe ist.
4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei z eine CH-Gruppe ist.
5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei Q ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom ist.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 3 bis 5, wobei R⁶ eine Gruppe der Formel CH₃, CH₂OH oder CH₂NH₂ ist.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei U ein Wasserstoffatom ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei X ein Sauerstoffatom ist.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei R¹ eine Methylgruppe ist.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei Y eine Gruppe der Formel C(CH₃)₂ ist.
11. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthalten.

